



Entretiens
de Bichat
2 oct. 2010
Salle 341
14h00 - 15h30

Syndrome de l'intestin irritable : Diagnostic, données physiopathologiques et implications thérapeutiques

J.M. Sabaté*,**, H. Duboc*,**, P. Jouet*,**, B. Coffin*,**

* Service d'Hépatogastroentérologie, AP-HP Hôpital Louis Mourier, 178 rue des Renouillers, 92700 Colombes

** INSERM U-987, AP-HP Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle, 92104 Boulogne Billancourt Cedex

Abréviations :

SII : syndrome de l'intestin irritable ; SII-PI : syndrome de l'intestin irritable post-infectieux ; 5-HT : 5- hydroxytryptamine.

Diagnostic du SII

Le diagnostic du syndrome de l'intestin irritable (SII) qui comprend des douleurs abdominales chronique ou un inconfort associé à des troubles du transit est clinique, et actuellement basé sur les critères de Rome III⁽¹⁾. La recherche de signes cliniques d'alarme devant faire rechercher une pathologie organique est une étape essentielle dans la prise en charge initiale. L'âge supérieur à 50 ans, la présence de sang dans les selles et une diarrhée semblent être les 3 signes d'alarme les plus pertinents. Les examens complémentaires, biologiques et morphologiques, doivent être réalisés avec discernement, leur rentabilité diagnostique est faible chez des patients répondant aux critères de Rome. Dans la majorité des situations rencontrées en pratique quotidienne, un diagnostic positif de SII peut être posée.

Physiopathologie et implications thérapeutiques

La mise en évidence d'une hypersensibilité viscérale à la distension au cours de tous les troubles fonctionnels digestifs, dont le syndrome de l'intestin irritable (SII) représente la forme clinique la plus fréquente, a été une des grandes avancées physiopathologiques de la dernière décennie. En 1995, l'équipe d'Emeran Mayer à Los Angeles suggérait même que l'hypersensibilité rectale à la distension pouvait être considérée comme le marqueur biologique du SII⁽²⁾. Ces résultats enthousiasmants ont conduit certaines firmes à entreprendre des programmes de développement de nouvelles molécules visant à traiter le SII. Sur la base de nombreux travaux expérimentaux chez l'animal, et à un moindre degré chez l'homme, suggérant que la sérotonine (5-HT) était un neuromédiateur important dans la régulation de la sensibilité et de la motricité digestive⁽³⁾, les premières molécules développées ont été des agonistes ou antagonistes de récepteurs à la 5-HT. L'alosétro, un antagoniste des récepteurs 5-HT⁽³⁾, a montré une efficacité clinique dans la forme à prédominance diarrhéique

du SII⁽⁴⁾, tandis que le tégaserod, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT⁽⁴⁾, a montré une efficacité dans la forme à constipation prédominante⁽⁵⁾. D'autres molécules sont en cours de développement. Globalement, les études cliniques de phase III ont montré un taux de réponse compris entre 45 et 55 % sur le paramètre douleur abdominale, mais avec un delta d'efficacité de l'ordre de seulement 10 à 15 % par rapport au placebo. Ces résultats modestes et des effets secondaires constatés dans la phase de post-marketing de ces produits n'ont pas permis l'obtention en Europe d'un agrément pour ces molécules.

L'une des hypothèses expliquant ces résultats mitigés serait que la douleur abdominale, symptôme clé du SII, répondrait en réalité à différents mécanismes. Un ensemble de données cliniques et expérimentales récentes qui ont largement souligné la complexité des voies sensitives afférentes et des mécanismes régulateurs de la douleur viscérale⁽⁶⁾, suggèrent, de façon schématique, que des anomalies à l'origine de cette hypersensibilité viscérale pourraient siéger tant au niveau périphérique, dans le tube digestif lui-même, qu'au niveau du système nerveux central.

Une hypersensibilité d'origine périphérique ? SII post-infectieux et maladie « micro-inflammatoire »

L'absence d'anomalie structurelle ou histologique au cours du SII ne plaide a priori pas en faveur d'une anomalie (sensibilisation) périphérique à l'origine de la douleur abdominale. Des études épidémiologiques récentes ont montré que entre 15 et 20 % des patients peuvent développer au décours d'un épisode de gastro-entérite aiguë un SII typique dans les 6 à 12 mois et ce d'autant que l'épisode infectieux est prolongé et qu'il survient chez un patient stressé⁽⁷⁾. Cette nouvelle entité est appelée « SII post infectieux » (SII-PI) et ces patients ont le plus souvent des formes avec diarrhée prédominante, ils présentent aussi des anomalies de la motricité digestive et une hypersensibilité rectale à la distension. L'évolution à long terme de ces formes est la même que celle d'autres patients avec SII avec après 6 ans, un patient sur deux qui est symptomatique. L'analyse fine des biopsies digestives a montré une augmentation de la densité des cellules entérochromaffines sécrétant divers neuropeptides, dont la 5-HT. Chez les patients avec SII une augmentation de cytokines

pro-inflammatoires et notamment de l'IL-6 et l'IL-8 ont été décrites ainsi qu'une réponse au stress anormale de l'axe hypothalamo-hypophysaire⁽⁸⁾. D'autres anomalies histologiques ont également été décrites et notamment une infiltration de mastocytes au niveau de la lamina propria à proximité des terminaisons nerveuses qui est corrélée à l'intensité et à la fréquence des épisodes douloureux⁽⁹⁾. Des anomalies de la perméabilité intestinale ont aussi été décrites et sont associées à une augmentation des douleurs abdominales^(10,11). Le contenu colique pourrait également avoir un rôle dans la physiopathologie du SII. Des études ont montré qu'un élément du surnageant fécal ou de biopsie coliques de patients avec SII-D (notamment des sérines protéases) pouvait déclencher une augmentation de la perméabilité épithéliale paracellulaire qui passait par une action sur les jonctions serrées (MLCK et ZO-1)⁽¹²⁾ et pouvait activer directement les terminaisons nerveuses⁽¹³⁾ étant responsable d'une augmentation de la douleur chez les patients⁽¹⁴⁾. Basé sur ce concept de maladie micro-inflammatoire, une étude qui a testé la prednisolone à 30 mg/j pendant 3 semaines n'a pas montré d'efficacité sur les symptômes⁽¹⁵⁾. Plus récemment une étude utilisant un dérivé du 5-ASA sur un faible nombre de patients a montré une efficacité sur le bien être général et sur l'infiltration mastocytaire⁽¹⁶⁾.

La description du SII post-infectieux, la constatation d'une prévalence augmentée chez ces patients d'une pullulation bactérienne chronique de l'intestin grêle et d'un effet favorable ou néfaste de la prise d'antibiotiques ont suggéré un rôle possible de la flore intestinale dans la physiopathologie. La rifamixine, un antibiotique non absorbable, a montré une efficacité supérieure à un placebo dans l'amélioration des symptômes⁽¹⁷⁾. Des études récentes utilisant des méthodes moléculaires d'analyse de la flore intestinale ont mis en évidence des différences dans le microbiote intestinal (ensemble des bactéries contenues dans l'intestin) de patients avec SII ou de sujets sains⁽¹⁸⁾. Il semblait même exister des différences en fonction du type de trouble du transit prédominant. Des études réalisées chez l'animal ont montré que des probiotiques pouvaient avoir une action sur la douleur viscérale notamment par une activation de récepteurs μ opioïdes ou cannabinoïdes⁽¹⁹⁾ ou en diminuant l'hyperalgésie viscérale induite par un stress et l'activation neuronale qui l'accompagne au niveau médullaire ou cortical⁽²⁰⁾. Certains probiotiques comme *Bifidobacterium Infantis* 35624 ont montré une efficacité chez des patientes avec SII tant sur un score global de symptômes que sur la douleur⁽²¹⁾. Une méta-analyse récente a également confirmé le bénéfice des probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable, mais les résultats obtenus dans une études pour une posologie donnée, ou une souche particulière ne sont pas extrapolables aux autres souches ou espèces⁽²²⁾.

Une anomalie dans l'intégration corticale de la douleur ?

Longtemps méconnues, les zones cérébrales impliquées dans l'intégration corticale de la douleur digestive ont été mieux précisées depuis l'apparition des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle, le PET scan et l'IRM fonctionnelle. Au cours du SII, une distension rectale entraîne l'activation de différentes zones cérébrales dont le cortex préfrontal, le cortex orbito-frontal,

le cortex cingulaire antérieur et la région insulaire⁽²³⁾, des études moderne d'imagerie cérébrale ont démontré un lien anatomique entre ces différentes zones qui constituent un réseau neuronal de la viscéroperception⁽²⁴⁾. Ces zones sont impliquées dans le contrôle de la douleur en général, en particulier le cortex insulaire et le cortex cingulaire, mais font également partie des structures impliquées dans le contrôle des émotions et du système nerveux autonome. Différents problèmes méthodologiques, n'ont pas permis de progresser aussi rapidement qu'espéré et de nombreuses inconnues quant à la signification des modifications enregistrées persistent encore. Sur le plan thérapeutique, l'utilisation des techniques d'imagerie fonctionnelle a montré que l'alosétron améliorerait les symptômes en diminuaient les niveaux d'activation des zones cérébrales impliquées dans le contrôle émotionnel sans modifier ceux des zones corticales davantage impliquées dans le contrôle de la douleur⁽²⁵⁾. Ainsi, l'effet bénéfique obtenu avec l'alosétron ne serait pas uniquement dû à une action antinociceptive périphérique mais pourrait également impliquer une action centrale de cette molécule. C'est probablement aussi en agissant sur l'intégration corticale de la douleur qu'agit l'hypnose qui a montré son efficacité dans le traitement des symptômes de SII dans une étude randomisée⁽²⁶⁾.

Une hypersensibilité médullaire au cours du SII ?

De nombreux arguments suggèrent qu'il existerait des anomalies dans l'intégration spinale de la douleur ou dans les mécanismes régulateurs situés à ce niveau au cours du SII. Il est bien établi que les afférences sensitives d'origine viscérale et somatique convergent vers des neurones nociceptifs de la corne postérieure de la moelle qui véhiculent ensuite les informations vers des structures cérébrales sus-jacentes. Un ensemble de données récentes suggère que des modifications du territoire des douleurs projetées, observées dans diverses situations pathologiques dont le SII⁽²⁷⁻²⁹⁾, pourraient témoigner d'une hyperexcitabilité des neurones nociceptifs de la moelle. Ces phénomènes de sensibilisation centrale, similaires à ceux décrits dans les douleurs d'origine somatiques, font intervenir des récepteurs N-méthyl D aspartate (NMDA), contribuent à amplifier la douleur et jouent vraisemblablement un rôle capital dans les processus de chronicisation⁽³⁰⁾. Mais ces mécanismes physiopathologiques médullaires ne sont vraisemblablement pas seuls en cause. Chez l'animal et chez l'homme, plusieurs systèmes descendant modulant la transmission spinale de la douleur, somatique et viscérale ont été décrits⁽³¹⁾. Au cours du SII, nous avons montré qu'il existait chez 2/3 des patients une hyperexcitabilité spinale⁽³²⁾ traduisant une altération des systèmes de contrôle segmentaires et descendants. Ces anomalies pourraient avoir une valeur prédictive de l'efficacité de certains traitements le tegaserod⁽³³⁾. Ces données, ainsi que celles obtenues récemment par d'autres groupes⁽³⁴⁾, indiquent que les douleurs du SII peuvent être liées, au moins chez un sous-groupe de patients, à des anomalies centrales de la modulation de la transmission nociceptives. Ces constatations font actuellement considérer le SII comme une forme particulière de « douleur neuropathique », et justifient l'utilisation des antidé-

presseurs⁽³⁵⁾ et de nouvelles classes thérapeutiques comme la pregabaline un $\alpha 2\delta$ ligand qui bloque neurotransmission⁽³⁶⁾.

Douleurs et SII.

Ces données suggèrent, qu'au cours du SII, qu'il n'y pas un mais plusieurs mécanismes physiopathologiques s'exprimant par une même symptomatologie douloureuse. Il n'est donc guère surprenant que les résultats obtenus lors d'essais de phase III, recrutant les patients uniquement sur des critères cliniques, même s'ils sont encourageants, n'emportent pas l'enthousiasme des chercheurs ni celui des autorités de santé chargées de délivrer les autorisations de mise sur le marché. Dans ce contexte, il paraît important de développer et valider de nouvelles méthodes qui pourraient permettre de sélectionner des patients dont la douleur répond à un même mécanisme physiopathologique plutôt que traiter tous les patients avec des antispasmodiques et/ou des modificateurs du transit.

Il devrait ainsi être possible de proposer un véritable démembrement progressif du SII sur la base des mécanismes de la douleur qui permettra peut-être de relever un des derniers grands défis thérapeutiques de notre spécialité, obtenir un traitement efficace de ce syndrome.

RÉFÉRENCES

- 1 - Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491.
- 2 - Mertz H, Naliboff B, Munakata J, et al. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:40-52.
- 3 - Talley NJ. Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet* 2001;358:2061-2068.
- 4 - Mayer EA, Bradesi S. Alosetron and irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:2089-2098.
- 5 - Patel S, Berrada D, Lembo A. Review of tegaserod in the treatment of irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:2369-2379.
- 6 - Mertz H. Review article: visceral hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:623-633.
- 7 - Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:1662-1671.
- 8 - Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006;130:304-311.
- 9 - Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693-702.
- 10 - Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000;47:804-811.
- 11 - Zhou Q, Zhang B, Nicholas VG. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2009;146:41-46.
- 12 - Gece K, Roka R, Ferrier L, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008;57:591-599.
- 13 - Buhner S, Li Q, Vignali S, et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009;137:1425-1434.
- 14 - Piche T, Barbara G, Aubert P, et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009;58:196-201.
- 15 - Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:77-84.
- 16 - Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:245-252.
- 17 - Pimentel M, Park S, Mirocha J, et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:557-563.
- 18 - Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007;133:24-33.
- 19 - Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2006;13 :35-37.
- 20 - Ait-Belgnaoui A, Han W, Lamine F, et al. Lactobacillus farciminis treatment suppresses stress induced visceral hypersensitivity: a possible action through interaction with epithelial cell cytoskeleton contraction. *Gut* 2006;55:1090-1094.
- 21 - Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581-1590.
- 22 - Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59:325-332.
- 23 - Derbyshire SW. A systematic review of neuroimaging data during visceral stimulation. *Am J Gastroenterol* 2003;98:12-20.
- 24 - Moisset X, Bouhassira D, Denis D, et al. Anatomical connections between brain areas activated during rectal distension in healthy volunteers: A visceral pain network. *Eur J Pain* 2009.
- 25 - Berman SM, Chang L, Suyenobu B, et al. Condition-specific deactivation of brain regions by 5-HT3 receptor antagonist Alosetron. *Gastroenterology* 2002;123:969-977.
- 26 - Whorwell PJ, Prior A, Faragher EB. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable-bowel syndrome. *Lancet* 1984;2:1232-1234.
- 27 - Lembo T, Munakata J, Mertz H, et al. Evidence for the hypersensitivity of lumbar splanchnic afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1994;107:1686-1696.
- 28 - Munakata J, Naliboff B, Harraf F, et al. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997;112:55-63.
- 29 - Verne GN, Robinson ME, Price DD. Hypersensitivity to visceral and cutaneous pain in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2001;93:7-14.
- 30 - Sarkar S, Aziz Q, Woolf CJ, et al. Contribution of central sensitisation to the development of non-cardiac chest pain. *Lancet* 2000;356:1154-1159.
- 31 - Ren K, Dubner R. Descending modulation in persistent pain: an update. *Pain* 2002;100:1-6.
- 32 - Coffin B, Bouhassira D, Sabate JM, et al. Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2004;53:1465-1470.

- 33- Sabate JM, Bouhassira D, Poupardin C, et al. Sensory signalling effects of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2007;20:134-141.
- 34 - Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K, et al. Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. *Gut* 2004;53:1595-1601.
- 35 - Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, et al. Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1253-1269.
- 36 - Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ, et al. Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007;56:1218-1225.